

Gestion de la médication pour l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite

Perles cliniques pour optimiser la thérapie fondée sur des données probantes

Arden R. Barry PharmD ACPR Lynette Kosar MSc(Pharm) Sheri L. Koshman PharmD ACPR Ricky D. Turgeon PharmD ACPR

Au cours des dernières années, il s'est produit de nombreuses avancées dans la prise en charge de l'insuffisance cardiaque (IC). La terminologie a évolué, notamment la nouvelle appellation de la dysfonction systolique, maintenant désignée sous le nom d'IC avec fraction d'éjection réduite (ICFER) (p. ex. fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] de $\leq 40\%$) (**Tableau 1**)^{1,2}. Des médicaments comme le sacubitril-valsartan et les inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 (SGLT2) ont été ajoutés à la liste des agents qui procurent des bienfaits sur le plan de la mortalité et de la morbidité dans cette population de patients³. La pharmacothérapie recommandée pour les personnes souffrant d'ICFER a par la suite été élargie pour inclure 4 types de médicaments fondamentaux; elle est aussi désignée sous le nom de *thérapie quadruple pour l'ICFER* (**Tableau 2**)^{3,4}.

De plus, les Lignes directrices de la Société canadienne de cardiologie sur l'IF de 2021 suggèrent d'amorcer une thérapie quadruple pour l'ICFER et de déterminer le titrage jusqu'aux doses maximales tolérées dans les 3 à 6 mois du diagnostic³. Cet objectif semble ambitieux, mais malgré les progrès dans la gestion de la médication et les preuves à son appui, les taux de mortalité et de morbidité liés à l'IC demeurent élevés. Le taux de mortalité chez les personnes souffrant d'IC est d'environ 50% dans les 5 ans suivant le diagnostic⁵. Ces patients sont aussi à risque élevé d'hospitalisation pour IC, ce qui est associé à un risque accru de mortalité subséquent⁶. On croit que la sous-utilisation et le dosage insuffisant des médicaments pour l'ICFER contribuent principalement aux constants taux élevés de mortalité et d'hospitalisation pour IC⁷. Fait à souligner, les diurétiques de l'anse (p. ex.

Tableau 1. Classification de l'IC selon A) la classification fonctionnelle de la NYHA et B) la fraction d'éjection

A) IC SELON LA CLASSIFICATION DE LA NYHA		
CLASSE DE LA NYHA	DESCRIPTION	EXEMPLES D'ACTIVITÉS QUI PEUVENT ÊTRE EFFECTUÉES SANS PRODUIRE DE SYMPTÔMES
I	Asymptomatique: les activités physiques ordinaires ne causent pas d'essoufflement, de fatigue ou de palpitations excessifs	<ul style="list-style-type: none"> Porter des objets > 36,5 kg (80 lb) ou monter des objets > 11,5 kg (25 lb) de 8 marches Pelleter de la neige, bêcher de la terre Skier, jouer au basketball Jogger ou marcher à 8 km/h
II	Symptômes légers: confortable au repos, mais des activités physiques ordinaires peuvent causer un essoufflement, de la fatigue ou des palpitations excessifs	<ul style="list-style-type: none"> Relation sexuelle sans s'arrêter Jardiner, racler, désherber Jouer au golf, danser le fox trot Marcher à 6 km/h sur terrain plat
III	Symptômes modérés: confortable au repos, mais des activités physiques moins qu'ordinaires causent un essoufflement, de la fatigue ou des palpitations excessifs	<ul style="list-style-type: none"> Laver le plancher, faire le lit Pousser une tondeuse Prendre une douche et s'habiller sans s'arrêter Marcher à 4 km/h
IV	Symptômes sévères ou au repos: incapable d'effectuer une activité physique sans inconfort	<ul style="list-style-type: none"> Ne peut faire aucune des activités ci-haut sans symptômes
B) IC SELON LA FRACTION D'ÉJECTION		
CLASSIFICATION	FEVG	
IC avec fraction d'éjection réduite	$\leq 40\%$	
IC avec fraction d'éjection légèrement ou moyennement réduite	41-49%	
IC avec fraction d'éjection préservée	$\geq 50\%$	
IC avec fraction d'éjection améliorée	Point de départ $\leq 40\%$ avec augmentation de $\geq 10\%$ à une mesure subséquente par rapport au point de départ pour atteindre $> 40\%$	

FEVG—fraction d'éjection ventriculaire gauche, IA—insuffisance cardiaque, NYHA—New York Heart Association.
Données tirées de Goldman et coll.¹ et de Bozkurt et coll.².

Tableau 2. Dosage et surveillance de la quadruple thérapie pour insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite : le tableau inclut les agents éprouvés pour réduire la mortalité et la morbidité chez les personnes souffrant d'ICFER.

MÉDICAMENT	DOSE INITIALE	DOSE CIBLÉE	CERTAINS PARAMÈTRES DE SURVEILLANCE	COMMENTAIRES
IECA				
• Captopril	6,25-12,5 mg 3 fois par jour	50 mg 3 fois par jour	PA, taux de créatinine sérique, taux d'urée, taux de potassium sérique, toux, angioœdème	Aucune donnée probante convaincante ne suggère qu'un IECA est meilleur qu'un autre
• Énalapril	1,25-2,5 mg 2 fois par jour	10-20 mg 2 fois par jour		
• Lisinopril	2,5-5 mg/j	20-35 mg/j		
• Ramipril	1,25-2,5 mg 2 fois par jour	5 mg 2 fois par jour		
• Trandolapril	1-2 mg/j	4 mg/j		
BRA				
• Candésartan	4-8 mg/j	32 mg/j	PA, taux de créatinine sérique, taux d'urée, taux de potassium sérique	Réserver aux patients intolérants aux IECA. Risque de toux et d'angioœdème plus faible, mais bienfaits inconstants sur la mortalité
• Valsartan	40 mg 2 fois par jour	160 mg 2 fois par jour		
Inhibiteur de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine				
• Sacubitril-valsartan	24 mg–26 mg 2 fois par jour ou 49 mg–51 mg 2 fois par jour	97 mg–103 mg 2 fois par jour	PA, taux de créatinine sérique, taux d'urée, taux de potassium sérique	Lors d'un changement à partir d'un IECA ou vers un IECA, il faut une période minimale d'élimination de 36 h pour réduire le risque d'angioœdème. Une telle période n'est pas nécessaire si le changement est à partir d'un BRA
β-bloqueurs				
• Bisoprolol	1,25-2,5 mg/j	10 mg/j	PA, rythme cardiaque, fatigue	Le carvedilol a des effets de réduction de la PA plus puissants en raison de son action α-bloquante
• Carvédilol	3,125 mg 2 fois par jour	25 mg 2 fois par jour (si le patient pèse ≤ 85 kg) ou 50 mg 2 fois par jour (si le patient pèse > 85 kg)		
• Tartrate de métoprolol	6,25-25 mg 2 fois par jour	100 mg 2 fois par jour		
ARM				
• Éplérénone	12,5-25 mg/j	50 mg/j	PA, taux de créatinine sérique, taux d'urée, taux de potassium sérique, gynécomastie, irrégularités menstruelles	Il n'y a pas d'essais de comparaison directe entre l'éplérénone et la spironolactone. L'éplérénone n'est pas associée avec la gynécomastie, mais est plus coûteuse
• Spironolactone	12,5-25 mg/j	25-50 mg/j		
SGLT2I				
• Dapagliflozine	10 mg/j	10 mg/j	PA, taux de créatinine sérique, hypovolémie. Chez les patients souffrant de T2DM : infection génitale mycotique, hypoglycémisa ou ACD euglycémique	Efficace chez ceux souffrant ou non de T2DM. Contre-indiqué en présence de T1DM. Il faut conseiller tous les patients concernant l'hygiène personnelle pour prévenir les infections génitales mycotiques
• Empagliflozine	10 mg/j	10 mg/j		

ACD—acidocétose diabétique, ARM—antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, BRA—bloqueur des récepteurs de l'angiotensine, ICFER—insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, IECA—inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, PA—pression artérielle, SGLT2I—inhibiteur du cotransporteur sodium-glucose de type 2, T1DM—diabète de type 1, T2DM—diabète de type 2. Données tirées d'Ezekowitz et coll.⁴.

furosémide) sont essentiels pour gérer la rétention d'eau, mais ne réduisent pas le risque de mortalité et pourraient même limiter le titrage d'autres médicaments pour l'IC qui réduisent la mortalité. Par conséquent, les diurétiques devraient être réévalués à chaque visite et réduits jusqu'à la dose minimale efficace pour maintenir l'euvolémie³.

Cet article passe en revue les données probantes à l'appui des plus récents médicaments pour l'ICFER, explique comment la thérapie quadruple pour l'ICFER peut être administrée en respectant l'échéance suggérée et donne des conseils pratiques sur la façon d'optimiser la thérapie (The Art of Optimizing HFREF Medications: Practical Tips For Common Clinical Concerns se trouve en anglais dans **CFPlus***).

Description du cas

M. R.F., un homme de 71 ans que vous connaissez, a été admis à l'hôpital il y a environ 1 mois pour un infarctus du myocarde avec surélévation du segment ST, qui a été traité par une intervention coronarienne percutanée primaire. Lors de son congé, on lui a dit de prendre un rendez-vous de suivi avec vous. Son résumé de sortie de l'hôpital indique qu'il avait un œdème pulmonaire durant son hospitalisation, et les constatations à l'échocardiographie ont révélé une FEVG de 25 à 30%, d'où le diagnostic d'ICFER.

Les antécédents médicaux de M. R.F. sont les suivants: hypertension, dyslipidémie, fibrillation auriculaire et arthrose. Il ne fume pas et boit rarement de l'alcool. Avant son admission, il prenait 25 mg d'hydrochlorothiazide par jour, 10 mg d'atorvastatine par jour, 5 mg d'apixaban 2 fois par jour, et 400 mg d'ibuprofène 1 à 2 fois par jour au besoin (environ 5 à 6 doses par semaine). Durant son hospitalisation, l'hydrochlorothiazide a été discontinué, et on a commencé l'administration de 5 mg de ramipril 2 fois par jour et de 10 mg de bisoprolol par jour pour traiter l'ICFER. Une dose quotidienne de 40 mg de furosémide a été ajoutée pour prendre en charge les symptômes de l'IC secondaires à la rétention d'eau. L'atorvastatine a été augmentée à 80 mg par jour, et on a commencé l'administration de 75 mg de clopidogrel par jour, et ce, pour 1 an. Il a continué à prendre de l'apixaban. On a cessé l'ibuprofène pour le remplacer par 1300 mg d'acétaminophène à libération prolongée 2 fois par jour. (Le **Tableau 3** présente une liste des médicaments à éviter dans les cas d'IC⁹⁻¹⁰. Le résumé de sortie de l'hôpital mentionnait que le cardiologue reverrait M. R.F. 3 mois après son admission, et le cardiologue demande votre aide dans l'optimisation de la médication pour l'ICFER en commençant un antagoniste des récepteurs des minéralocorticoïdes (ARM) avant le rendez-vous de

suivi en cardiologie. Les résultats d'analyses de laboratoire lors du congé montraient un taux de sodium sérique de 141 mmol/L, un taux de potassium sérique de 4,8 mmol/L, un taux de créatinine sérique de 137 µmol/L (un taux estimé de filtration glomérulaire [TFGE] de 43 mL/min/1,73 m²), un taux d'urée de 6,8 mmol/L, un taux de propeptide natriurétique cérébral N-terminal (NT-pro-BNP) de 1260 ng/L et un taux d'hémoglobine de 134 g/L.

À la clinique aujourd'hui, il dit ne pas avoir d'essoufflements au repos ou à l'exercice, ni de toux, d'orthopnée ou de dyspnée nocturne paroxystique. Il fait une promenade à pied tous les jours, mais est incapable d'aller aussi loin qu'il le pouvait avant son admission, en raison de la fatigue. Il peut monter un étage d'escalier sans s'arrêter, mais il doit se reposer une fois en haut. Vous évaluez que son état fonctionnel est de classe II selon l'échelle de la New York Heart Association (NYHA) (**Tableau 1**)^{1,2}. Il pèse aujourd'hui 85 kg (environ son poids sec). À l'examen, sa pression veineuse jugulaire n'est pas élevée et, à l'auscultation, il n'y a pas de crépitements pulmonaires ni d'autres bruits cardiaques. Il a un œdème à godet bilatéral de grade +1 (sur une échelle de +1 à +4) aux chevilles, mais pas d'ascite. Il a diminué sa consommation de liquides à environ 2 L par jour et s'efforce de respecter un régime faible en sel. La pression artérielle (PA) de M. R.F. est de 117/72 mm Hg assis et de 112/70 mm Hg debout, sans vertige postural. Son rythme cardiaque se situe à 65 battements par minute.

En fonction de votre évaluation, vous lui recommandez de commencer à prendre 25 mg de spironolactone par jour et vous lui donnez une réquisition de laboratoire pour évaluer ses taux sériques d'électrolytes et de créatinine dans 2 semaines environ.

Données probantes à l'appui de la pratique: la thérapie avec des ARM

Les lignes directrices de la SCC sur l'IC recommandent une thérapie avec des ARM chez tous les patients souffrant d'ICFER (FEVG ≤40%) et de symptômes conformes aux classes II à IV de la NYHA³. Tant la spironolactone que l'éplérénone ont fait l'objet d'études dans les cas d'ICFER, bien qu'auprès de populations de patients légèrement différentes (la spironolactone dans l'ICFER des classes III et IV de la NYHA et l'éplérénone dans l'ICFER de classe II)¹¹⁻¹². Il n'y a pas eu d'essai de comparaison directe entre les 2 agents, mais il a été démontré pour chacun d'entre eux qu'ils réduisaient la mortalité et les hospitalisations dues à l'IC par rapport au placebo^{11,12}. Par exemple, l'essai EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure)¹² démontrait que l'éplérénone, en comparaison du placebo, réduisait de manière statistiquement significative la mortalité cardiovasculaire et les hospitalisations pour IF (réduction du risque absolu [RRA]=7,6%) et les décès toutes causes confondues (RRA=3%) sur 2 ans environ

*The Art of Optimizing HFREF Medications: Practical Tips For Common Clinical Concerns est accessible en anglais à www.cfp.ca. Allez au texte intégral de l'article en ligne et cliquez sur l'onglet **CFPlus**.

Tableau 3. Médicaments qui peuvent causer ou aggraver l'IC

TYPE	MÉDICAMENTS
Médicaments qui peuvent causer la rétention d'eau	<ul style="list-style-type: none"> • Corticostéroïdes • Inhibiteurs de la COX-2 (p. ex., célécoxib) • Gabapentinoïdes (gabapentine et prégabaline) • Thiazolidinediones (p. ex. pioglitazone) • AINS (y compris l'ASA à des doses ≥ 325 mg/j, mais excluant les produits topiques) • Réglisse noire • Varech
Médicaments qui réduisent le débit cardiaque	<ul style="list-style-type: none"> • Certains médicaments contre l'arythmie (p. ex. dronédarone, flécaïnide, propafénone) • Certains bloqueurs des canaux calciques (p. ex. diltiazem, vérapamil) • Gouttes oculaires β-bloquantes (cas rare, mais habituellement lié à un mauvais usage) • Carbamazépine (surdose) • Itraconazole • Antidépresseurs tricycliques (surdose)
Médicaments oraux à forte teneur en sodium	<ul style="list-style-type: none"> • Sulfonate de polystyrène sodique (1500 mg de sodium par dose de 15g) • Cyclosilicate de zirconium sodique (800 mg de sodium par dose de 10 g) • Solution de polyéthylène glycol avec électrolytes (1500 mg de sodium par 1 L)
Médicaments avec divers mécanismes de cardiotoxicité	<p>Système nerveux central</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bromocriptine (épaississement de la valve cardiaque) • Clozapine (myocardite) • Lithium • Drogues sympathomimétiques (p. ex. amphétamines, méthylphénidate, cocaïne) <p>Diabète</p> <ul style="list-style-type: none"> • Saxagliptine (d'autres inhibiteurs de la DPP4 n'ont pas été associés à un risque accru d'IA) <p>Rhumatologie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hydroxychloroquine (trouble acquis d'entreposage lysosomal) • Inhibiteurs du facteur de nécrose tumorale (p. ex. infliximab)
Médicaments oncologiques	<ul style="list-style-type: none"> • Anthracyclines (p. ex. doxorubicine) • Antimétabolites (p. ex. 5-fluorouracile) • Agents alkylants (p. ex. cyclophosphamide) • Agents anti-HER2 (p. ex. trastuzumab, pertuzumab) • Interférons • Interleukine 2 • Taxanes (p. ex. paclitaxel)

AINS—anti-inflammatoire non stéroïdien, ASA—acide acétylsalicylique, COX-2—cyclo-oxygénase 2, DPP4—dipeptidyl peptidase 4, HER2—récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain, HF—insuffisance cardiaque.
Données tirées de Page et coll.⁸, d'Al Hamarneh et coll.⁹ et de Yogasundaram et coll.¹⁰.

(Tableau 4)¹²⁻¹⁵. La plupart des cliniciens recommandent la spironolactone plutôt que l'éplérénone, quelle que soit la classe de la NYHA, en raison de son coût moins élevé et de sa meilleure couverture par les régimes provinciaux d'assurance médicaments. En revanche, la spironolactone présente un risque plus élevé de sensibilité aux seins et de gynécomastie (10 c. 1% avec le placebo dans l'essai RALES [Randomized Aldactone Evaluation Study])¹¹. La dose ciblée pour l'éplérénone ou la spironolactone est habituellement de 25 à 50 mg par jour. Il faudrait surveiller l'hyperkaliémie chez les patients (surtout lorsque l'agent est combiné à un inhibiteur du système rénine-angiotensine ou chez les patients diabétiques, quoiqu'il ne faille pas les exclure d'une thérapie avec des ARM) et l'hypotension, bien que ces agents n'aggravent généralement pas l'hypotension chez les patients ayant une « basse » PA asymptomatique, de même que la dysfonction rénale (ces agents devraient être évités chez les patients dont le TFGE est de <30 mL/min/1,73 m²)^{4,16}. En règle générale, les suppléments de potassium et les

agents d'épargne potassique devraient être discontinués chez les patients qui prennent un ARM et un inhibiteur du système rénine-angiotensine.

De retour à M. R.F.

Durant un appel téléphonique 2 semaines après l'amorce de la spironolactone, vous examinez les résultats des analyses de laboratoire de M. R.F. Sa fonction rénale est stable; par ailleurs, son taux de potassium sérique a augmenté de 4,8 à 5,2 mmol/L. Lors de votre conversation, M. R.F. dit ne pas utiliser d'anti-inflammatoires non stéroïdiens ni de substitut du sel contenant du potassium. Il n'a pas de signes ou de symptômes d'hypovolémie. Vous l'encouragez à continuer à prendre 25 mg de spironolactone par jour et à éviter les aliments à forte teneur en potassium (p. ex. bananes, pommes de terre, tomates). Vous confirmez avec lui qu'il passera d'autres tests sanguins avant son prochain rendez-vous avec le cardiologue.

Tableau 4. Résumé des plus récents essais randomisés contrôlés de référence sur l'ICFER

ÉTUDE	POPULATION	INTERVENTION ET COMPARATEUR	RÉSULTATS		
			PRIMAIRES	SECONDAIRES	SÉCURITÉ
EMPHASIS-HF (2011) ¹²	N = 2737 Principaux critères d'inclusion • ICFER légère (classe II de la NYHA) et FEVG ≤ 30 % • Prendre un IECA ou un BRA et un β-bloqueur Principaux critères d'exclusion • TFGE < 30 mL/min/1,73 m ² • Taux de potassium sérique > 5,2 mmol/L	50 mg/j d'éplérénone c. placebo	Décès CV ou HIC: 18,3 c. 25,9 %, RR = 0,63 (IC à 95 % de 0,54 à 0,74), NST = 14 sur 1,8 an	• Décès CV: 10,8 c. 13,5 %, RR = 0,76 (IC à 95 % de 0,61 à 0,94), NST = 38 sur 1,8 an • HIC: 12 c. 18,4 %, RR = 0,58 (IC à 95 % de 0,47 à 0,70), NST = 16 sur 1,8 an • Décès toutes causes confondues: 12,5 c. 15,5 %, RR = 0,76 (IC à 95 % de 0,62 à 0,93), NST = 14 sur 1,8 an	Hyperkaliémie: 8 c. 3,7 % (p < ,001), NNN = 24 sur 1,8 an
PARADIGM-HF (2014) ¹³	N = 8399 Principaux critères d'inclusion • ICFER cliniquement stable (70 % de classe II de la NYHA) • Taux de peptides natriurétiques élevé (p. ex. NT-proBNP ≥ 400 ng/L si HIC au cours des 12 derniers mois) • Prendre une dose stable d'IECA ou un BRA (équivalent de ≥ 10 mg/j d'énalapril) et un β-bloqueur • Utilisation d'un ARM encouragée (56 %) Principaux critères d'exclusion • Hypotension symptomatique ou PAS < 100 mm Hg à la sélection • TFGE < 30 mL/min/1,73 m ² • Taux de potassium sérique > 5,2 mmol/L • Antécédents d'angioœdème	97 mg–103 mg de sacubitril-valsartan 2 fois par jour c. 10 mg d'énalapril 2 fois par jour	Décès CV ou HIC: 21,8 c. 26,5 %, RR = 0,8 (IC à 95 % de 0,73 à 0,87), NST = 22 sur 2,3 ans	• Décès CV: 13,3 c. 16,5 %, RR = 0,8 (IC à 95 % de 0,71 à 0,89), NST = 32 sur 2,3 ans • HIC: 12,8 c. 15,6 %, RR = 0,79 (IC à 95 % de 0,71 à 0,89), NST = 36 sur 2,3 ans • Décès toutes causes confondues: 17 c. 19,8 %, RR = 0,84 (IC à 95 % de 0,76 à 0,93), NST = 36 sur 2,3 ans	Hypotension symptomatique: 14 c. 9,2 % (p < ,001), NNN = 21 sur 2,3 ans
DAPA-HF (2019) ¹⁴	N = 4744 Principaux critères d'inclusion • ICFER cliniquement stable (68 % de classe II de la NYHA) • Taux de peptides natriurétiques élevé (p. ex. NT-proBNP ≥ 400 ng/L si HIC au cours des 12 derniers mois) • Suivre une thérapie standard pour l'ICFER (94,4 % IECA, BRA ou INRA; 96 % β-bloqueur; 71 % ARM) • 45 % avaient un diabète de type 2 au départ Principaux critères d'exclusion • TFGE < 30 mL/min/1,73 m ²	10 mg/j de dapagliflozine c. placebo	Décès CV ou aggravation de l'IC (HIC ou visite urgente exigeant une thérapie intraveineuse pour IC): 16,3 c. 21,2 %, RR = 0,74 (IC à 95 % de 0,65 à 0,85), NST = 21 sur 1,5 an	• Décès CV: 9,6 c. 11,5 %, RR = 0,82 (IC à 95 % de 0,69 à 0,98), NST = 53 sur 1,5 an • HIC: 9,7 c. 13,4 %, RR = 0,7 (IC à 95 % de 0,59 à 0,83), NST = 28 sur 1,5 an	NS
EMPEROR-Reduced (2020) ¹⁵	N = 3730 Principaux critères d'inclusion • ICFER cliniquement stable (75 % de classe II de la NYHA) • Taux de peptides natriurétiques élevé • Suivre une thérapie standard pour l'ICFER (89 % IECA, BRA ou INRA; 95 % β-bloqueur; 71 % ARM) • 50 % avaient un diabète de type 2 au départ Principaux critères d'exclusion • TFGE < 20 mL/min/1,73 m ²	10 mg/j d'empagliflozine c. placebo	Décès CV ou HIC: 19,4 c. 24,7 %, RR = 0,75 (IC à 95 % de 0,65 à 0,86), NST = 19 sur 1,3 an	• Décès CV: 10,0 c. 10,8 %, RR = 0,92 (IC à 95 % de 0,75 à 1,12), NS • HIC: 13,2 c. 18,3 %, RR = 0,69 (IC à 95 % de 0,59 à 0,81), NST = 20 sur 1,3 an	Infections génitales: 1,7 c. 0,6 % (p = ,005), NNN = 91 sur 1,3 an

ARM—antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes, BRA—bloqueur des récepteurs de l'angiotensine, CV—cardiovasculaire, DAPA-HF—étude Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure, EMPEROR-Reduced—étude Empagliflozin Outcome Trial in Patients with Chronic Heart Failure and a Reduced Ejection Fraction, EMPHASIS-HF—étude Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure, FEVG—fraction d'éjection ventriculaire gauche, HIC—hospitalisation pour insuffisance cardiaque, ICFER—insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection réduite, IC—insuffisance cardiaque, IECA—inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine, INRA—inhibiteur de la néprilysine et des récepteurs de l'angiotensine, NNN—nombre nécessaire pour nuire, NS—non significatif, NST—nombre de sujets à traiter, NT-proBNP—propeptide natriurétique cérébral N-terminal, NYHA—New York Heart Association, PARADIGM-HF—étude Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure, PAS—pression artérielle systolique, RR—rapport des risques, TFGE—taux de filtration glomérulaire estimé.

Données probantes à l'appui de la pratique: l'hyperkaliémie

Les lignes directrices de la SCC sur l'IF indiquent qu'une légère hyperkaliémie (taux de potassium sérique de 5,1 à 5,5 mmol/L) est généralement acceptable et n'exige pas de réduction ou d'interruption d'une thérapie avec des ARM⁴. Il importe d'évaluer les tendances et les changements en termes absolus dans les taux de potassium sérique. Il faudrait encourager les patients à suivre un régime à faible teneur en potassium, ce qui peut avoir un effet mesurable sur leurs taux de potassium sérique. Une consultation en diététique pourrait être indiquée. Certaines interactions médicamenteuses peuvent aussi se traduire par un taux de potassium sérique élevé (p. ex. les anti-inflammatoires non stéroïdiens, le triméthoprime et les diurétiques d'épargne potassique).

De retour à M. R.F.

Il s'est écoulé environ 4 mois depuis le diagnostic initial d'ICFER de M. R.F. Il a vu son cardiologue le mois dernier (3 mois après son congé); le ramipril a été discontinué et il a commencé à prendre un comprimé zcombinant 49 mg de sacubitril et 51 mg de valsartan 2 fois par jour après une période d'élimination de 48 heures (souvent plus pratique que la période d'élimination de 36 heures recommandée par le fabricant). Lors d'une visite en personne, vous passez en revue les résultats de ses analyses sanguines effectuées 2 semaines après ces changements. Sa fonction rénale est inchangée et son taux de potassium sérique est normal (4,9 mmol/L), car il a évité les aliments à haute teneur en potassium. Sa PA en position assise est de 108/68 mm Hg et, debout, elle se situe à 102/70 mm Hg. M. R.F. dit ne pas ressentir de vertige à la clinique, mais il avoue qu'il se sent «étourdi» à l'occasion lorsqu'il se lève de sa chaise. Aujourd'hui, son rythme cardiaque est de 62 battements à la minute. Son poids, mesuré à la maison, est resté stable. Son léger œdème périphérique a disparu et il n'y a pas d'autres signes d'IC décompensée. Son IC demeure classée II selon l'échelle de la NYHA.

M. R.F. dit qu'il s'est senti mieux dans l'ensemble, mais il se demande si sa PA n'est pas trop basse depuis qu'il prend du sacubitril-valsartan. Il dit ne pas avoir eu de présyncope ou de syncope, de confusion ou de vision brouillée. Vous lui recommandez de continuer le sacubitril-valsartan à la même dose actuelle. Toutefois, puisqu'il est euvoémique à l'examen aujourd'hui, vous recommandez de réduire le furosémide de 40 à 20 mg par jour.

Données probantes à l'appui de la pratique: le sacubitril-valsartan

Les lignes directrices de la SCC sur l'IC recommandent le sacubitril-valsartan pour les patients qui demeurent symptomatiques (classes II à IV de la NYHA) malgré des doses appropriées d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion

de l'angiotensine (IECA) ou d'un bloqueur des récepteurs de l'angiotensine, d'un β -bloqueur et d'un ARM³. Dans l'essai PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI with ACEI to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure)¹³, le sacubitril-valsartan a réduit significativement le risque de décès cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour IC (RRA=4,7%) par rapport à un IECA (énalapril) sur 2,3 ans (**Tableau 4**)¹²⁻¹⁵. Le sacubitril-valsartan a aussi fait diminuer les décès toutes causes confondues (RRA=2,8%)¹³. Par ailleurs, l'hypotension symptomatique (hausse du risque absolu=4,8%) et l'hypotension symptomatique avec pression systolique de moins de 90 mm Hg (hausse du risque absolu=1,3%) ont connu une hausse statistiquement significative avec le sacubitril-valsartan¹³. Il n'y a pas de cible précise de PA pour les patients qui prennent du sacubitril-valsartan, mais une réduction de la dose ou la cessation devraient être envisagées chez les patients qui ont une hypotension symptomatique persistante. Les vertiges posturaux légers s'améliorent habituellement en 2 à 3 semaines après avoir commencé à prendre du sacubitril-valsartan sans ajustement de la dose. Par conséquent, il faut encourager les patients à se lever lentement du lit ou d'une position assise et les rassurer que ces symptômes ont tendance à s'améliorer avec le temps. Fait à signaler, les patients souffrant d'hypotension symptomatique ou ayant une PA systolique de moins de 100 mm Hg au dépistage de sélection ont été exclus de l'essai PARADIGM-HF¹³. Le sacubitril a un effet natriurétique et, par conséquent, l'état liquidien et le régime diurétique d'un patient doivent être évalués avant et après le début de la thérapie.

De retour à M. R.F.

Deux mois se sont maintenant écoulés depuis que M. R.F. a commencé le sacubitril-valsartan. Son vertige postural a disparu après la réduction de la dose du furosémide à 20 mg par jour. Il dit ne pas avoir eu d'œdème périphérique, et son poids à la maison est demeuré stable. Il a été capable d'augmenter sa dose de sacubitril-valsartan pour atteindre le seuil ciblé de 97 mg et 103 mg 2 fois par jour. Sa PA à domicile est restée stable à environ 110/70 mm Hg. Il signale avoir plus d'énergie depuis qu'il prend du sacubitril-valsartan, mais ses symptômes restent évalués à la classe II de la NYHA. De récents résultats d'analyses de laboratoire indiquent que sa fonction rénale demeure stable (taux de créatinine sérique de 146 μ mol/L et TFG de 41 mL/min/1,73 m²) et ses taux d'électrolytes sériques se situent dans les limites normales. Lors d'un récent rendez-vous de suivi, son cardiologue lui a recommandé de commencer à prendre un SGLT2I pour compléter sa quadruple thérapie pour l'ICFER. Vous discutez de la question au téléphone avec M. R.F., plus précisément du début d'un traitement avec 10 mg de dapagliflozine par jour. Il n'a pas de diabète, et il a des assurances qui

couvriront le coût du médicament. Il accepte d'essayer la dapagliflozine, et vous lui envoyez une réquisition de laboratoire pour réévaluer sa fonction rénale dans 2 semaines.

Données probantes à l'appui de la pratique

Des inhibiteurs du cotransporteur sodium-glucose de type 2 ont été ajoutés à la thérapie de base dans la plus récente itération des lignes directrices de la SCC sur l'IC et ils sont recommandés chez les personnes qui ont une ICFER symptomatique (p. ex. classes II à IV de la NYHA), avec ou sans diabète de type 2 concomitant³. Plus précisément, tant la dapagliflozine que l'empagliflozine ont fait l'objet d'études dans les cas d'ICFER (**Tableau 4**)¹²⁻¹⁵. Dans l'essai DAPA-HF (Dapagliflozin and Prevention of Adverse Outcomes in Heart Failure), la dapagliflozine a réduit de manière statistiquement significative le risque de décès cardiovasculaire ou d'aggravation de l'IC par rapport au placebo sur 1,5 an (RRA = 4,9%)¹⁴. Il n'y avait pas de différence statistiquement significative dans les événements indésirables entre les 2 groupes de traitement. Il faudrait conseiller les patients concernant leur hygiène personnelle afin de réduire le risque d'infections génitales mycotiques, quoiqu'elles soient plus fréquentes chez les personnes souffrant de diabète^{14,17,18}. Comme avec les inhibiteurs du système rénine-angiotensine, on peut s'attendre à un déclin initial dans le TFGE de l'ordre de 15 à 20% après avoir commencé les SGLT2I, mais la situation a tendance à s'améliorer avec le temps. La déplétion du volume était plus fréquente dans le groupe prenant la dapagliflozine (7,5 c. 6,8%), mais la différence n'était pas statistiquement significative¹⁴. Par conséquent, la thérapie diurétique devrait être réévaluée lorsque la thérapie avec des SGLT2I est commencée, et la dose de furosémide devrait être réduite s'il se produit une déplétion du volume. Il faudrait aussi conseiller les patients concernant ce qu'il faut faire avec les SGLT2I durant une maladie de courte durée ou quand ils sont à risque de déshydratation (brochure en anglais à l'intention des patients : <https://www.rxfiles.ca/rxfiles/uploads/documents/Heart-Failure-Sick-Days.pdf>). Dans l'ensemble, les taux d'hypoglycémie étaient faibles. De plus, dans une analyse de sous-groupes durant l'étude DAPA-HF, il n'y avait pas de différence dans l'hémoglobine A_{1c} entre la dapagliflozine et le placebo chez les personnes non diabétiques¹⁹.

Résolution du cas

Trois semaines plus tard, M. R.F. a rendez-vous avec vous à la clinique pour évaluer sa thérapie quadruple pour l'ICFER. Son TFGE se situe maintenant à 33 mL/min/1,73 m², ce qui représente une réduction de 20% depuis qu'il a commencé la dapagliflozine, et son taux d'urée est de 16,2 mmol/L. Son poids mesuré à domicile a aussi baissé de 2 kg depuis. Il n'a pas d'œdème périphérique, sa pression veineuse jugulaire

est en dessous de l'angle sternal et, à l'auscultation, ses poumons sont clairs. Son IC demeure à la classe II de la NYHA. Étant donné que ses taux de créatinine sérique et d'urée ont augmenté, et que les constatations à l'examen physique corroborent une hypovolémie, vous réduisez le furosémide de 20 mg par jour à une dose au besoin et vous le conseillez sur la façon d'autogérer son diurétique. Vous prescrivez d'autres analyses sanguines dans 2 semaines; les résultats de ces tests indiquent une amélioration de la fonction rénale (taux de créatinine sérique de 150 µmol/L et TFGE de 40 mL/min/1,73 m²).

Le cas de ce patient illustre comment une thérapie quadruple pour l'ICFER peut être mise en œuvre dans un délai de 6 mois grâce à des soins en collaboration entre un cardiologue et un médecin de soins primaires. Une autre stratégie pour faciliter l'atteinte de cet objectif est d'inclure un pharmacien ou une infirmière pour aider à éduquer et surveiller les patients et optimiser la médication^{20,21}. Cet exemple comprenait aussi une combinaison de rencontres en personne et au téléphone. Les visites virtuelles ou téléphoniques peuvent être une forme appropriée pour commencer un médicament (p. ex. ARM, SGLT2I), pour le titrage des médicaments et le suivi des patients dont l'IC est stable, qui ont démontré leur capacité d'évaluer leurs symptômes d'IC et qui ont les outils à la maison pour leur faciliter la tâche (p. ex. pèse-personne, sphygmomanomètre)²². Enfin, la conformité à la médication devrait être évaluée régulièrement par tous les membres de l'équipe de soins de santé du patient, et des efforts devraient être déployés pour atténuer tous les obstacles à la mise en œuvre de la thérapie.

Il importe de signaler qu'il n'y a pas de séquence fondée sur des données probantes pour l'initiation ou le titrage de la thérapie quadruple pour l'ICFER et que l'ordre peut être adapté aux individus (p. ex. un SGLT2I pourrait être prescrit avant le sacubitril-valsartan). D'autres médicaments pourraient aussi être ajoutés (p. ex. ivabradine, digoxine) pour certains patients, au besoin.

Conclusion

La prise en charge de l'ICFER est complexe, et les lignes directrices actuelles recommandent la mise en œuvre d'une thérapie quadruple pour ce problème dans les 6 mois suivant le diagnostic. Les professionnels des soins primaires peuvent jouer un rôle important dans la gestion de la thérapie, la promotion de la conformité et la réduction du risque d'une thérapie en désescalade en répondant aux inquiétudes entourant les médicaments pour l'IC. Cet article met en évidence des approches pratiques pour répondre à certaines de ces préoccupations, notamment une légère hyperkaliémie après avoir commencé à prendre un ARM, une hypotension asymptomatique avec le sacubitril-valsartan, une fonction rénale réduite après l'amorce d'un SGLT2I et la réévaluation

des diurétiques à chaque visite pour maintenir l'équilibre. Des stratégies comme les soins en collaboration, des visites en personne et au téléphone, et des outils de prise de décisions conjointe pourraient aussi faciliter l'optimisation de la thérapie quadruple pour l'ICFER. ✨

Le **D^r Arden R. Barry** (PharmD) est pharmacien clinicien à la Clinique de soins primaires du Chilliwack General Hospital en Colombie-Britannique et professeur adjoint (partenaire) à la Faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université de la Colombie-Britannique à Vancouver. **Lynette Kosar** est professeure adjointe de clinique et pharmacienne responsable du soutien à l'information au Programme de formation continue en pharmacothérapie RxFiles du Collège de pharmacie et de nutrition de l'Université de la Saskatchewan à Saskatoon, et pharmacienne clinicienne à la Heart Function Clinic in Chronic Disease Management de l'Autorité sanitaire de la Saskatchewan. La **D^e Sheri L. Koshman** (PharmD) est professeure agrégée au Mazankowski Alberta Heart Institute et à la Division de cardiologie de l'Université de l'Alberta à Edmonton. Le **D^r Ricky D. Turgeon** (PharmD) est professeur adjoint à la Faculté des sciences pharmaceutiques de l'Université de la Colombie-Britannique et spécialiste en pharmacie clinique à la PHARM-HF Clinic de l'Hôpital St Paul à Vancouver.

Remerciements

Nous remercions la **D^e Tessa Laubscher** (PharmD) pour sa révision du manuscrit.

Intérêts concurrents

RxFiles et les auteurs qui y collaborent n'ont aucun intérêt concurrent de nature commerciale. Le Programme de formation continue en pharmacothérapie RxFiles est financé par l'intermédiaire d'une subvention de l'Université de la Saskatchewan; les recettes additionnelles « sans but lucratif ni perte de bénéfice » proviennent de la vente de livres et des abonnements en ligne. Aucune aide financière n'a été obtenue pour cette publication.

Correspondance

Lynette Kosar; courriel: lynette@rxfiles.ca

Références

- Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A. Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 1981;64(6):1227-34.
- Bozkurt B, Coats AJ, Tsutsui H, Abdelhamid M, Adamopoulos S, Albert N et coll. Universal definition and classification of heart failure: a report of the Heart Failure Society of America, Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, Japanese Heart Failure Society and Writing Committee of the Universal Definition of Heart Failure. *J Card Fail* du 1^{er} mars 2021. En ligne avant impression.
- McDonald M, Virani S, Chan M, Ducharme A, Ezekowitz JA, Giannetti N et coll. CCS/CHFS heart failure guidelines update: defining a new pharmacologic standard of care for heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2021;37(4):531-46.
- Ezekowitz JA, O'Meara E, McDonald MA, Abrams H, Chan M, Ducharme A et coll. 2017 Comprehensive update of the Canadian Cardiovascular Society guidelines for the management of heart failure. *Can J Cardiol* 2017;33(11):1342-433. Publ. en ligne du 6 sept. 2017.
- Jones NR, Roalke AK, Adoki I, Hobbs FDR, Taylor CJ. Survival of patients with chronic heart failure in the community: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Heart Fail* 2019;21(11):1306-25. Publ. en ligne du 16 sept. 2019.
- Setoguchi S, Stevenson LW, Schneeweiss S. Repeated hospitalizations predict mortality in the community population with heart failure. *Am Heart J* 2007;154(2):260-6.
- Greene SJ, Butler J, Albert NM, DeVore AD, Sharma PP, Duffy CI et coll. Medical therapy for heart failure with reduced ejection fraction: the CHAMP-HF registry. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(4):351-66.
- Page RL 2nd, O'Bryen CL, Cheng D, Dow TJ, Ky B, Stein CM et coll. Drugs that may cause or exacerbate heart failure. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2016;134(6):e32-69. Publ. en ligne du 11 juill. 2016. Erratum dans: *Circulation* 2016;134(12):e261.
- Al Hamarneh YN, Tsuyuki RT. Heart failure. In: Tisdale JE, Miller DA, editors. *Drug-induced diseases: prevention, detection, and management*. 3rd ed. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists; 2018.
- Yogasundaram H, Putko BN, Tien J, Paterson DI, Cujec B, Ringrose J et coll. Hydroxy-chloroquine-induced cardiomyopathy: case report, pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Can J Cardiol* 2014;30(12):1706-15. Publ. en ligne du 23 août 2014.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A et coll. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341(10):709-17.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H, van Veldhuisen DJ, Swedberg K, Shi H et coll. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21. Publ. en ligne du 14 nov. 2010.
- McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR et coll. Angiotensin-neprilysin inhibition versus enalapril in heart failure. *N Engl J Med* 2014;371(11):993-1004. Publ. en ligne du 30 août 2014.
- McMurray JJV, Solomon SD, Inzucchi SE, Køber L, Kosiborod MN, Martinez FA et coll. Dapagliflozin in patients with heart failure and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2019;381(21):1995-2008. Publ. en ligne du 19 sept. 2019.
- Packer M, Anker SD, Butler J, Filippatos G, Pocock SJ, Carson P et coll. Cardiovascular and renal outcomes with empagliflozin in heart failure. *N Engl J Med* 2020;383(15):1413-24. Publ. en ligne du 28 août 2020.
- Serenelli M, Jackson A, Dewan P, Jhund PS, Petrie MC, Rossignol P et coll. Mineralocorticoid receptor antagonists, blood pressure, and outcomes in heart failure with reduced ejection fraction. *JACC Heart Fail* 2020;8(3):188-98. Publ. en ligne du 8 janv. 2020.
- Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, Mosenzon O, Kato ET, Cahn A et coll. Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2019;380(4):347-57. Publ. en ligne du 10 nov. 2018.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S et coll. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2015;373(22):2117-28. Publ. en ligne du 17 sept. 2015.
- Petrie MC, Verma S, Docherty KF, Inzucchi SE, Anand I, Belohlávek J et coll. Effect of dapagliflozin on worsening heart failure and cardiovascular death in patients with heart failure with and without diabetes. *JAMA* 2020;323(14):1353-68. Erratum dans: *JAMA* 2021;325(13):1335.
- Cao VFS, Cowley E, Koshman SL, MacGillivray J, Sidsworth M, Turgeon RD. Pharmacist-led optimization of heart failure medications: a systematic review. *J Am Coll Clin Pharm* 2021;4(7):862-70. Publ. en ligne du 30 avr. 2021.
- Koshman SL, Charrois TL, Simpson SH, McAlister FA, Tsuyuki RT. Pharmacist care of patients with heart failure: a systematic review of randomized trials. *Arch Intern Med* 2008;168(7):687-94.
- Miller RJH, Howlett JG, Fine NM. A novel approach to medical management of heart failure with reduced ejection fraction. *Can J Cardiol* 2021;37(4):632-43. Publ. en ligne du 14 janv. 2021.

Cet article donne droit à des crédits d'autoapprentissage certifiés Mainpro+. Pour obtenir des crédits, allez à www.cfp.ca et cliquez sur le lien Mainpro+.

Can Fam Physician 2021;67:e329-36. DOI: 10.46747/cfp.6712e329

The English version of this article is available at www.cfp.ca on the table of contents for the **December 2021** issue on **page 915**.